

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 566 774

(21) N° d'enregistrement national : **85 09793**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 243/38; A 61 K 31/55.

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

(22) Date de dépôt : 27 juin 1985.

(30) Priorité : HU, 27 juin 1984, n° 2479/84.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 1 du 3 janvier 1986.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : Société dite : EGIS GYOGYSZERGYAR,
Société régie par les lois en vigueur en Hongrie. — HU.

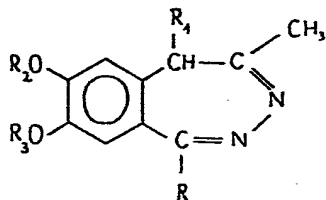
(72) Inventeur(s) : Tibor Láng, Jenő Kőrösi, Ferenc András,
Tamás Hamori, Gábor Zolyomi, István Elekes, Péter Botka,
Eleonóra Siniger, Katalin Goldschmidt, née Horváth, Tibor
Balogh, György Somogyi et Imre Moravcsik.

(73) Titulaire(s) :

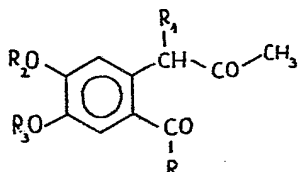
(74) Mandataire(s) : Cabinet Orès.

(54) Dérivés de 5H-2,3-benzodiazépine, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

(57) Procédé de préparation de dérivés de 5H-2,3-benzodiazé-
pine de formule générale (I) et de leurs sels d'addition acides
acceptables du point de vue pharmaceutique,



à partir d'une mole d'une 1,5-dicétone représentée par la
formule générale (II) ci-après :

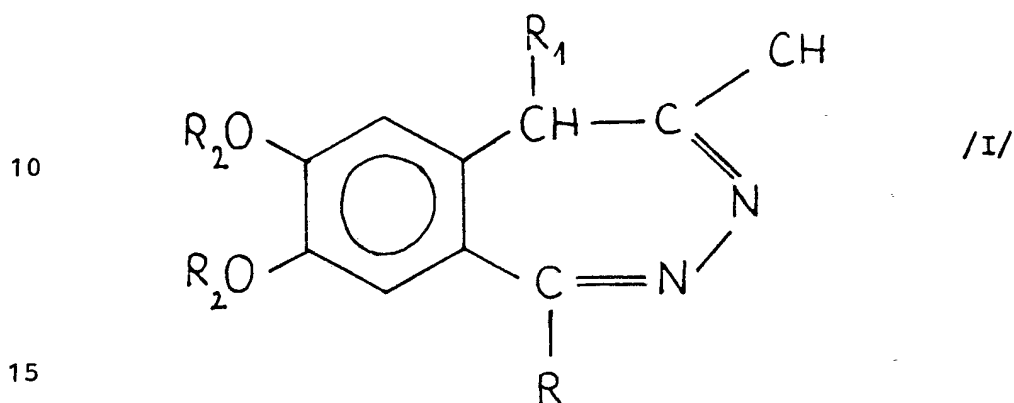


Application : traitement du système nerveux central.

FR 2 566 774 - A1

D

La présente invention est relative à un nouveau
procédé de préparation de dérivés de 5H-2,3-benzodiazépine
représentés par la formule générale (I) ci-après et de
leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue
5 pharmaceutique,



dans laquelle R représente un groupe phényle portant éven-
tuellement un, deux ou trois substituants choisis dans le
groupe formé par un atome d'halogène, un radical hydroxy
20 alcoyl en C₁ à 5, alcoxy en C₁ à 5, trifluorométhyle ou
nitro ; un groupe furyle, naphtyle ou thiényle,
R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C₁ à 4,
R₂ et R₃ peuvent être identiques ou différents et repré-
sentent un groupe alcoyle en C₁ à 8 ou forment ensemble un
25 groupe méthylène,

à la condition que dans le cas où R est un groupe 3,4-di-
méthoxyphényle et R₂ et R₃ forment ensemble un groupe mé-
thylène, R₁ ne soit pas un groupe alcoyle en C₁ à 4.

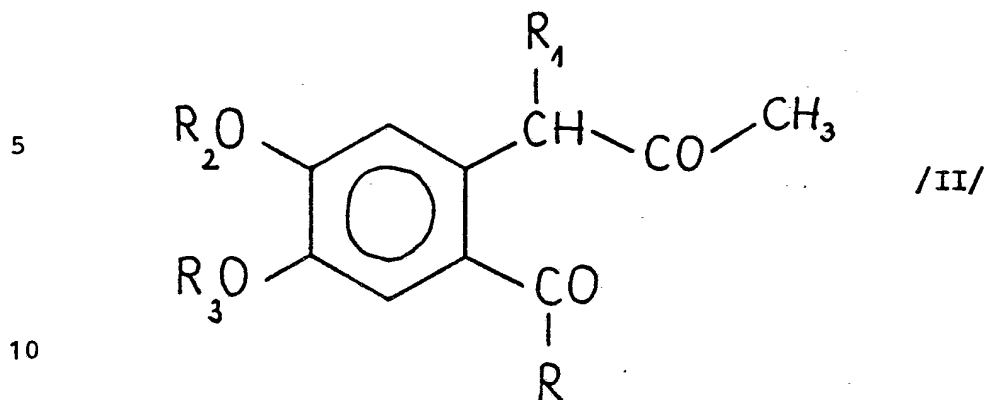
Dans les définitions ci-dessus, le terme de groupe
30 "alcoyle en C₁ à 5" se réfère à des groupes hydrocarbyles
aliphatiques saturés à chaîne droite ou ramifiée contenant
1 à 5 atomes de carbone (par exemple, les groupes méthyle,
éthyle, n-propyle, isopropyle, etc.). Le terme de groupe
"alcoxy en C₁ à 5" se réfère à des groupes alcoxy à chaîne
35 droite ou ramifiée contenant 1 à 5 atomes de carbone (par

exemple, des groupes méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, etc). Le terme d'"atome d'halogène" englobe les quatre atomes d'halogène, tels que le fluor, le chlore, le brome et l'iode et il représente de préférence le chlore. En conséquence, dans la formule générale (I), R peut représenter par exemple, un groupe phényle, 3-chlorophényle, 4-fluorophényle, 4-bromophényle, 3,5-dichlorophényle, 3-méthylphényle, 4-t-butylphényle, 2-chloro-4-méthylphényle, 3-trifluorométhylphényle, 3-méthoxyphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 3-méthoxy-4-isopropoxyphényle, 2-, 3- ou 4-nitrophényle, 3-nitro-4-chlorophényle, 3-nitro-4-méthylphényle, 3-nitro-4-méthoxyphényle, 2-hydroxy-3-méthoxyphényle, 2-nitro-4,5-diméthoxyphényle, 1- ou 2-naphtyle, 2-furyle ou 2-thiényle. R₁ représente de préférence un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle ou butyle. R₂ et R₃ sont de préférence un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle ou octyle.

Parmi les composés représentés par la formule générale (I), certains sont connus et d'autres sont nouveaux. Les composés de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupe phényle non-substitué ou alors portant un ou deux substituants, choisis dans le groupe formé par un atome d'halogène, un radical hydroxy, alcoxy en C₁ à 4, trifluorométhyle ou nitro ; un furyle ou thiényle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C₁ à 4 et R₂ et R₃ représentent un groupe alcoyle en C₁ à 4, ont déjà été décrits dans la littérature (brevet hongrois n°179 018).

Plusieurs méthodes de production des composés de formule générale (I) sont déjà décrites :

- 1) Les dicétones correspondantes de formule générale (II) ci-après



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis plus haut, sont converties avec de l'hydrate d'hydrazine en mono-
 15 hydrazones correspondantes, lesquelles sont traitées ensuite avec une solution alcoolique d'acide chlorhydrique, puis les bases sont libérées à partir des chlorhydrates ainsi obtenus [brevets hongrois N° 155 572 et 179 018, brevet U.S.A. N° 3 736 315, brevets britanniques N°1202579
 20 et 1 334 271, Chem. Ber. 107, 3883 /1974/]. On peut combiner les deux premières étapes de cette réaction en faisant réagir les composés de formule générale (II) avec le monochlorhydrate d'hydrazine. Le composé de formule générale (I) peut être libéré à partir du chlorhydrate résultant
 25 [Chem. Ber. 107, 3883 (1974)]

2) Conformément à une autre méthode (brevet hongrois N° 179 018), on fait réagir des sels de 2-benzopyrilium préparés à partir des 1,5-dicétones de formule générale (II), avec un excès d'hydrate d'hydrazine [brevet suisse
 30 N° 585 714, brevet britannique N° 1 334 271, brevet U.S.A. N° 3 736 315 et Chem. Ber. 107, 3883 (1974)].

3) Conformément à une autre méthode, on convertit d'abord des 2-formyl-, 2-alcanoyl-, 2-aroyle-styrènes ou -stilbènes en tosylhydrazones. On soumet les composés sodi-
 35 ques de ces tosylhydrazones à une décomposition thermique

- pour obtenir des α - (O-alcénylaryl)-diazocalcanes que l'on convertit alors en 1H-2,3-benzodiazépines. Ces derniers composés peuvent être réarrangés avec de l'éthylate de sodium en 5H-2,3-benzodiazépines [J. Chem.Soc. Chem. Comm. 1972,823; J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 2543 ; 1980, 1718 ; 1984, 849]. Contrairement aux composés préparés conformément au procédé de la présente invention, les benzodiazépines ainsi préparées contiennent un atome d'hydrogène ou un groupe aryle en position 4.
- 10 Les procédés connus de préparation des 5H-2,3-benzodiazépines présentent cependant de notables inconvénients à certains points de vue. A savoir :
- a) On ne peut pas obtenir directement les 5H-2,3-benzodiazépines contenant un substituant aryle en position 1 à 15 partir des 1,5-dicétones de formule générale (II) selon les réactions résumées dans les paragraphes 1 ou 2 ci-dessus, mais seulement en cours d'une réaction comprenant au moins deux étapes nécessitant des solvants et des additifs - dans chaque cas, des acides forts - et un appareillage technique 20 spécial. En fait, on peut préparer uniquement les 5H-2,5-benzodiazépines de formule générale (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle, à partir des dicétones connues de formule générale (II) et de l'hydrate d'hydrazine. Lorsque R représente un groupe aryle, c'est-à- 25 dire que les dicétones de formule générale (II) contiennent un groupe cétone aliphatique et un groupe cétone aromatique (comme les composés de départ du procédé conforme à la présente invention), on ne peut produire les composés de formule générale (I) avec des méthodes connues que si l'on pré- 30 pare une monohydrazone dans la première étape en exploitant la beaucoup plus grande activité du groupe cétone aliphatique ou bien, l'on convertit les dicétones de formule générale (II) en sels de 2-benzopyrilium. Dans cette réaction, on ne peut pas atteindre un rendement supérieur à 60%.
- 35 b) Un autre inconvénient du procédé décrit dans le para-

graphe 1 réside en ce que les bases ne peuvent être préparées que par l'intermédiaire des sels d'addition acides correspondants. Du point de vue des compositions pharmaceutiques cependant, les bases sont plus avantageuses, parce
5 que les benzodiazépines qui sont des bases faibles, ne peuvent former des sels qu'avec des acides forts et que ces sels ont un caractère fortement acide.

c) La méthode décrite dans le paragraphe 3 offre un faible intérêt pratique dans la mesure où même les dérivés
10 de 2-acylstyrène de départ peuvent être obtenus en plusieurs étapes de réaction ; de plus, la préparation de la tosylhydrazone et la réaction avec l'éthylate de sodium augmentent le nombre d'étapes réactionnelles et réduisent notablement le rendement.

15 La présente invention a pour but de fournir un procédé plus simple et encore plus facilement réalisable à l'échelle industrielle, pour la préparation des 5H-2,3-benzodiazépines de formule générale (I) ; ce procédé est dépourvu des inconvénients ci-dessus et il produit les composés recherchés avec une grande pureté et un rendement supérieur à celui que donnent les procédés connus.

Conformément à l'invention, on fournit un procédé de préparation ^{de} dérivés de 5H-2,3-benzodiazépine de formule générale (I), dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que
25 définis plus haut et de leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique, selon lequel on fait réagir une mole de 1,5-dicétone de formule générale (II), où R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis plus haut, avec 3 à 7 moles d'hydrate d'hydrazine dans un solvant organique
30 à une température comprise entre -20° et +110°C et, si cela est désiré, on convertit la base de formule générale (I) ainsi obtenue en un sel d'addition acide acceptable du point de vue pharmaceutique, ou bien on libère une base libre de formule générale (I), à partir de son sel, ou l'on convertit
35 un sel du composé de formule générale (I) en un autre sel

d'addition acide.

La présente invention repose sur la constatation selon laquelle les 5H-2,3-benzodiazépines peuvent être obtenues directement avec un bon rendement et une pureté élevée, au cours d'une seule étape de réaction à partir des 1,5-dicétones de formule générale (II) et d'hydrate d'hydrazine. Cette constatation est très surprenante, car d'après les publications mentionnées ci-dessus, dans la réaction des 1,5-dicétones contenant un groupe cétone aliphatique et un groupe cétone aromatique avec des réactifs oxo (comme l'hydrate d'hydrazine), seul le groupe cétone aliphatique est susceptible de réagir et de former une hydrazone. On explique ce fait dans la littérature en rappelant que les groupes cétones aliphatiques des 1,5-dicétones asymétriques sont beaucoup plus actifs vis-à-vis des réactifs oxo que les groupes cétones aromatiques. Quant aux composés ne contenant que des groupes cétones aromatiques, comme la benzophénone et ses dérivés, ils fournissent des bases de Schiff uniquement dans des conditions énergiques de réaction. Ainsi, il faut faire réagir la benzophénone avec l'hydrate d'hydrazine dans un tube scellé à 150°C pendant 6 heures pour obtenir la benzophénone hydrazone [J. Prakt. Chem. (2) 44, 194 (1981)]. De même, il faut 22 heures pour préparer 2-amino-5-chlorobenzophénone oxime dans l'éthanol chaud [J. Am. Chem. Soc. 82, 475 (1960)].

D'un autre côté, la demanderesse a constaté que des benzodiazépines peuvent être formées avec un bon rendement, en une seule étape de réaction à partir des dicétones de formule générale (II). Ainsi, la présente invention réfute un préjugé technique. A savoir, l'analyse des spectres IR et RMN pour ^1H montre que les dicétones de départ sont des composés à chaîne droite, dans lesquels des tautomères cycliques ne pouvaient pas être détectés.

Le procédé conforme à la présente invention est effectué dans un solvant organique. A ce propos, on peut

utiliser des solvants polaires ou apolaires, de préférence des alcools en C_1 à 5, du dioxanne, du tétrahydrofurane, du dichlorométhane, du chloroforme, du diméthylformamide, du diméthylsulfoxyde, de la pyridine ou leurs mélanges.

Selon une mise en oeuvre préférée de la présente invention, on met en suspension une dicétone de formule générale (II) dans un alcool en C_1 à 5 et on la fait réagir avec de l'hydrate d'hydrazine de 98 à 100%, à une température comprise entre -20° et $30^\circ C$, de préférence à la température ambiante, pendant 48 à 98 heures tout en agitant. La plus grande partie de l'excès d'hydrate d'hydrazine est ensuite neutralisée avec de l'acide acétique, le produit séparé est refroidi, puis collecté par filtrage et le composé ainsi obtenu est éventuellement recristallisé.

Conformément à une autre mise en oeuvre du procédé de la présente invention, on fait réagir les dicétones de formule générale (II) avec de l'hydrate d'hydrazine de 98 à 100% à des températures plus élevées, par exemple à $78-100^\circ C$ pendant une courte période (pendant environ 10 minutes à une heure). Dans ce cas, le produit brut obtenu avec des rendements élevés doit être recristallisé. Cette recristallisation doit de préférence être effectuée à partir d'un alcool, du diméthylformamide, d'acétone, d'eau ou de leurs mélanges.

Le rendement du procédé conforme à la présente invention est d'environ 80 à 85%.

Les composés de formule générale (II) utilisés comme matières de départ sont, soit connus dans la littérature, soit préparés selon les méthodes qui sont décrites dans les références suivantes :

Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 40, 295 (1964), 41, 451 (1964), 52, 261 (1967), 57, 181 (1968) ; Zh. Organ. Khim. 2, 1492 (1966); C.A. 66, 46286p (1967), 2, 1499 (1966), C.A. 66,

46286q '1967) ; Dokl. Akad. Nauk. 166, 359 (1966) ; Khim. Geterotsikl. Soedin. 1970, 1003, 1308, 1971, 730; C.A. 74, 12946d, 76293w (1971), 76, 25035x (1972), 1976, 1484, C.A. 86, 106304t (1977), 1981, C.A. 96, 142656z (1982).

5 Les composés de formule générale (I) sont obtenus sous forme de bases dans le procédé conforme à la présente invention. On prépare de préférence leurs sels en dissolvant la base dans un solvant approprié, comme le méthanol, l'isopropanol ou l'éther diéthylique, et en y ajoutant un acide convenable ou une solution de celui-ci dans un solvant approprié. Les sels sont séparés par filtration ou distillation.

Certaines bases brutes ne peuvent pas être purifiées au cours d'une recristallisation directe, si bien qu'il est préférable de libérer celles-ci à partir de leurs sels d'addition acides purs obtenus selon la méthode définie plus haut.

Pour libérer les bases de formule générale (I) à partir de leurs sels, on dissout le sel donné, par exemple dans de l'eau, du méthanol, de l'éthanol ou un mélange de ceux-ci, on alcalinise la solution avec une base organique, comme la triéthylamine ou la pyridine ou avec une base inorganique comme une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ou d'hydroxyde d'ammonium et l'on sépare la base libérée en la filtrant. La base pure ainsi obtenue est éventuellement convertie en un autre sel d'addition acide acceptable du point de vue pharmaceutique.

Selon une autre mise en oeuvre de la présente invention, on fournit des nouveaux dérivés de 5H-2,3-benzodiazépine de formule générale (I) et leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique, dans laquelle R représente un groupe phényle portant éventuellement un, deux ou trois substituants choisis dans le groupe formé par un atome d'halogène, un radical hydroxy, alcoyle en C₁ à 5, alcoxy en C₁ à 5, trifluorométhyle ou nitro ; un

groupe furyle, naphtyle ou thiényle, R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C_1 à 4, R_2 et R_3 peuvent être identiques ou différents et représentent un groupe alcoyle en C_1 à 8 ou bien ils forment ensemble un groupe méthylène, à la condition que dans le cas où R est un groupe 3,4-diméthoxyphényle et R_2 et R_3 forment ensemble un groupe méthylène, R_1 ne soit pas un groupe alcoyle en C_1 à 4 et que de plus, dans le cas où R représente un groupe phényle non substitué ou phényle portant un ou deux substituants choisis dans le groupe comprenant un atome d'halogène, un radical hydroxy, alcoxy en C_1 à 4, trifluorométhyle ou nitro ; un groupe naphtyle, furyle ou thiényle, R_2 et R_3 ne soient pas des groupes alcoyles en C_1 à 4.

Les composés préparés conformément au procédé de la présente invention possèdent d'importantes propriétés en ce qui concerne le système nerveux central.

L'effet anti-agressif est étudié selon l'essai connu sous le nom de "comportement belliqueux", "Fighting behaviour" [J. Pharm. Exp. Ther. 25, 28 (1959)]. La grandaxine/tofizopame, la 1-/3,4-diméthoxyphényl/-4-méthyl-5-éthyl-7,8-diméthoxy-5H-2,3-benzodiazépine/ est utilisée comme substance de référence. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau I.

25

30

35

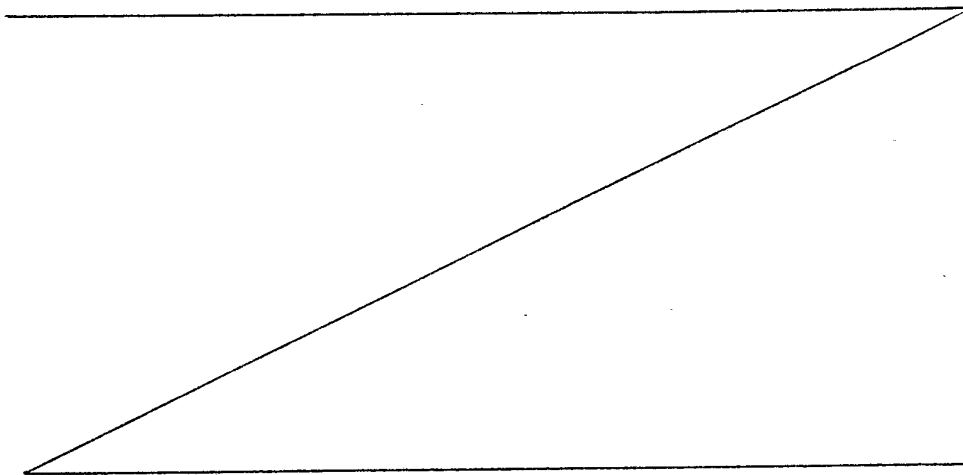


TABLEAU I

	Composé (N° de l'exemple)	Effet anti- agressif DE ₅₀ mg/kg p.os	Chez la souris activité relative
5	5	45	1,4
	16	45	1,4
	25	36	1,8
	29	12	5,3
	31	40	1,6
10	32	30	2,1
	33	16	4,0
	34	40	1,6
	35	40	1,6
	36	40	1,6
15	38	15	4,3
	49	50	1,3
	50	30	2,1
	51	22	2,9
	53	35	1,8
20	Grandaxine/tofizopam/	64	1,0

Les données du Tableau ci-dessus montrent que l'efficacité présentée par les composés de formule générale (I) est égale ou notablement supérieure à celle qu'offre la Grandaxine.

Certains des composés de formule générale (I) possèdent d'importantes propriétés soporifiques. Le plus efficace de ceux-ci est la 1-/3-chlorophényl/-4-méthyl-7,8-diéthoxy-5H-2,3-benzodiazépine (Exemple 24), qui est aussi active sur les rongeurs que le nitrazépam, le dérivé bien connu de 1,4-benzodiazépine.

Conformément à une autre mise en oeuvre de la présente invention, on fournit des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de composant actif, au moins un composé de

formule générale (I) ou un sel d'addition acide acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci, dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis plus haut, à la condition que dans le cas où R est un groupe phényle non substitué ou phényle portant un ou deux substituants choisis dans le groupe formé par un atome d'halogène, un radical hydroxy, alcoxy en C₁ à 4, trifluorométhyle ou nitro, un groupe naphthyle, furyle ou thiényle, et R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C₁ à 4, R₂ et R₃ ne soient pas alors un groupe alcoyle en C₁ à 4, et éventuellement, d'autres composés possédant une activité analogue à celle des composés de formule générale (I), avec un support et/ou additif classiques inertes, non-toxiques, solides ou liquides.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être formulées sous une forme solide (comme des comprimés, des comprimés enrobés, des capsules, etc.) ou liquide (comme des solutions, suspensions, émulsions, etc.). Les supports peuvent être choisis parmi ceux qui sont habituellement utilisés en pharmacie (par exemple, l'amidon, le stéarate de magnésium, le carbonate de magnésium, le talc, la stéarine, la gélatine, le lactose, la cellulose, etc.). La composition peut aussi renfermer des additifs convenables (par exemple, des agents de suspension, d'émulsion, de stabilisation, etc) et d'autres agents intéressants du point de vue thérapeutique.

La composition peut être présentée sous la forme de préparations à administrer par voie orale, parentérale ou rectale.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées selon des méthodes généralement mises en oeuvre dans l'industrie pharmaceutique.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

- 5 Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1

10 Préparation de la 1-/3-chlorophényl/-4-méthyl-7,8-diméthoxy-5H-2,3-benzodiazépine

- 2,0 g (6 mmoles) de 2-acétonyl-3'-chloro-4,5-diméthoxybenzophénone sont mis en suspension dans 7ml d'isopropanol puis 1,86 g (36 mmoles) d'hydrate d'hydrazine à 15 100% sont ajoutés à la suspension ainsi obtenue et le mélange réactionnel est agité pendant 5 à 6 minutes. On laisse reposer la solution résultante à 25°C pendant 72 heures. On y ajoute ensuite 7ml d'eau, puis 1,8 g (30 mmoles) d'acide acétique glacial tout en refroidissant le système avec 20 de l'eau glacée. Des cristaux blancs commencent à se séparer de la solution jaune pâle. On laisse reposer la solution à 5°C pendant 10 à 15 heures ; on sépare les cristaux en les filtrant, on les lave à trois reprises avec des portions de 1 ml d'une solution isopropanolique à 50% et on 25 les sèche à 60-80°C.

Rendement : 1,67 g (84,8%).

Pf = 166 à 168°C.

- Le produit brut est recristallisé à partir de 17 ml d'isopropanol, refroidi à 5°C pendant 10 à 15 heures, 30 filtré, lavé à trois reprises avec des portions de 1 ml d'isopropanol et séché à 60-80°C.

Rendement : 1,5 g (80,7%) de cristaux brillants et incolores.

P.f. = 167 à 169°C.

- 35 Le chlorhydrate du composé se décompose à 185-187 °C, tandis que le point de décomposition du bromhydrate est

de 198-200°C.

On a effectué d'autre expériences pour produire le composé selon la procédure de l'exemple 1, en modifiant le rapport molaire de dérivé de benzophénone à hydrate d'hydrazine, la température, la durée de réaction et le milieu (solvant). Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau II.

TABLEAU II

	Rapport molaire /dérivé de benzo- phénone : hydrate d'hydrazine	Solvant	Tempéra- ture (°C)	Durée (heures)	Rende- ment (%)
10	1 : 1,5	iPrOH	25	24	13,5
	1 : 3	iPrOH	25	48	60,4
15	1 : 4	iPrOH	25	48	76,1
	1 : 5	iPrOH	25	24	57,4
	1 : 5	iPrOH	25	48	80,2
	1 : 5	iPrOH	25	72	84,2
	1 : 5	iPrOH	25	168	83,7
20	1 : 6	iPrOH	25	168	84,8
	1 : 5	iPrOH	82	2	60,0
	1 : 6	iPrOH	0	96	69,0
	1 : 6	iPrOH	-12	48	64,5
	1 : 5	EtOH	78	1	61,1
25	1 : 5	CHCl ₃	62	2	42,4
	1 : 6	MeOH	25	72	82,8
	1 : 6	DMF	100	1	80,2
	1 : 5	dioxanne	25	72	82,2

30 Exemples 2 à 23

Les composés de formule générale (I), énumérés dans le Tableau III, peuvent être préparés conformément à la méthode qui est décrite dans l'exemple 1.

TABLEAU III

N° de l'exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	P.f. (°C)	Solvant utilisé pour la recristallisation
2	4-chlorophényle	H	Me	Me	208 à 210	éthanol
3	3,4-diméthoxyphényle	H	Me	Me	157 à 159	éthanol abs.
4	3-chlorophényle	Me	Me	Me	162 à 164	isopropanol
5	2-chlorophényle	Et	Me	Me	150 à 152	isopropanol
6	phényle	H	Me	Me	151 à 152	isopropanol
7	2-chlorophényle	H	Me	Me	137 à 139	isopropanol
8	3-fluorophényle	Et	Me	Me	122 à 124	éthanol - eau
9	1-naphtyle	H	Me	Me	178 à 180	éthanol - eau
10	2-naphtyle	H	Me	Me	198 à 200	isopropanol
11	3-trifluorométhylphényle	H	Me	Me	133 à 135	éthanol - eau
12	2-nitrophényle	H	Me	Me	158 à 160	éthanol abs.
13	2-furyle	H	Me	Me	156 à 158	DMF - eau
14	/HCl/ 2-thiényle	H	Me	Me	189 à 191/d/éthanol - acétone	
15	4-nitrophényle	H	Me	Me	238 à 240/d/DMF	
16	4-isopropoxyphényle	H	Me	Me	157 à 159	isopropanol
17	3-nitrophényle	H	Me	Me	196 à 198/d/DMF	

TABLEAU III (suite)

N° de l'exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. (°C)	Solvant utilisé pour la recristallisation
18	3-méthoxy-4-isopropoxyphényle	H	Me	Me	141 à 143	isopropanol - éther
19	2-chloro-4-nitrophényle	H	Me	Me	202 à 204/d/	éthanol
20	3-nitrophényle	H	Et	Et	178 à 180	éthanol abs.
21	3-nitro-4-chlorophényle	H	Me	Me	212 à 214/d/	DMF
22	3-méthyl-4-nitrophényle	H	Me	Me	196 à 198	DMF - éthanol
23	3-nitro-4-méthylphényle	H	Me	Me	212 à 213	DMF - éthanol

15

La lettre "d" entre parenthèses, utilisée dans le Tableau III, signifie point de décomposition.

EXEMPLE 24Préparation de la 1-/3-chlorophényl/-4-méthyl-7,8-diéthoxy-5H-2,3-benzodiazépine

Une suspension de 1,3 g /3,6 mmoles/ de 2-acétonyl-
5 3'-chloro-4,5-diéthoxybenzophénone dans 15 ml d'éthanol
anhydre est additionnée de 0,9 ml (18 mmoles) d'hydrate
d'hydrazine à 98% et le mélange réactionnel est porté à
ébullition au bain-marie pendant une heure. La solution
rougeâtre est ensuite clarifiée avec du charbon actif, la
10 solution jaune pâle obtenue ainsi est évaporée sous vide
et le résidu est recristallisé à partir de 15 ml d'éthanol
à 50%.

Rendement : 1,04 g (81,25%) de poudre cristalline blanche.
P;f. 119 à 120°C.

15 Le chlorhydrate se décompose à 172-173°C.

EXEMPLES 25 à 45

D'autres composés de formule générale (I), énumé-
rés dans le Tableau IV, sont préparés conformément à la
procédure qui est décrite dans l'exemple 24.

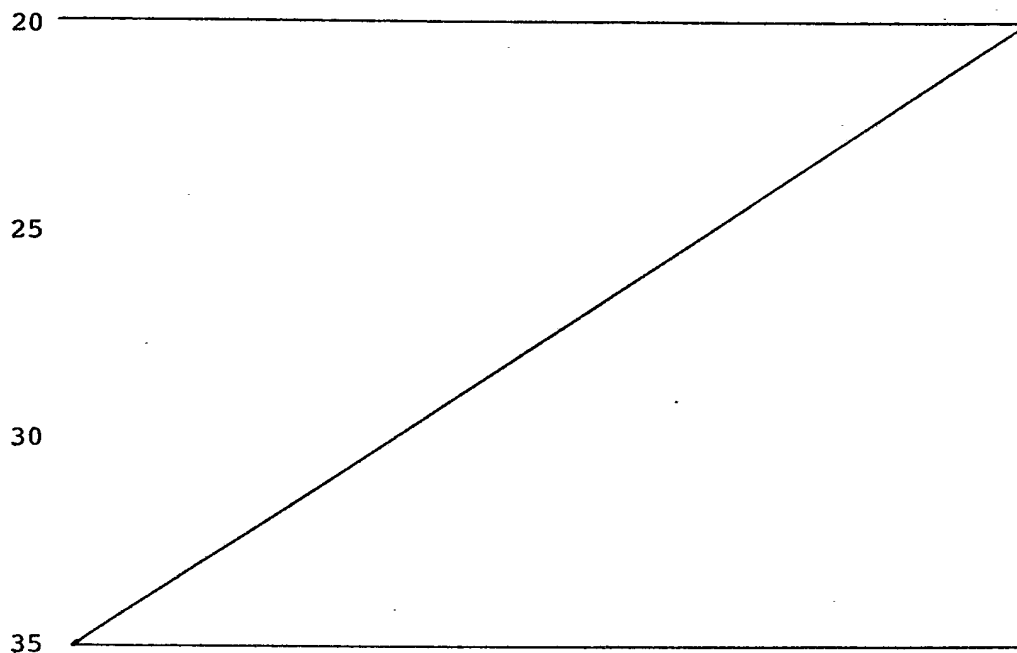


TABLEAU IV

N° de l'exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. (°C)	Solvant utilisé pour la recristallisation
25	2-méthoxyphényle	H	Me	Me	119 à 121	isopropanol
26	4-nitrophényle	H	-CH ₂ -	-	230 à 232/d/	DMF
27	2-nitro-5-chlorophényle	H	Me	Me	225 à 227	DMF
28	3-fluorophényle	H	Me	Me	142 à 144	isopropanol
29	3-méthoxyphényle	H	Me	Me	157 à 159	isopropanol
30	3-méthoxy-4-hydroxyphényle	H	Me	Me	219 à 221/d/	DMF - eau
31	3-éthoxyphényle	H	Me	Me	133 à 135	isopropanol - eau
32	3-méthoxyphényle	H	Me	Me	184 à 186	éthanol
33	3-isopropyl-4-méthoxy-phényle	H	Me	Me	142 à 144	éthanol - eau
34	3-propyl-4-méthoxyphényle	H	Me	Me	140 à 142	isopropanol
35	3-/3-pentyl/-4-méthoxyphényle	H	Me	Me	130 à 132	isopropanol - hexane
36	3-n-butyl-4-méthoxyphényle	H	Me	Me	105 à 107	isopropanol - eau
37	3-chlorophényle	H	-CH ₂ -	-	219 à 221	DMF - isopropanol
38	2-hydroxy-3-méthoxyphényle	H	Me	Me	176 à 178	DMF - eau
39	3-isopropyl-4-méthoxyphényle	H	-CH ₂ -	-	169 à 171	isopropanol

TABLEAU IV (suite)

N° de l'exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. (°C)	Solvant utilisé pour la recristallisation
40	3-chlorophényle	H	Me	Et	152 à 154	isopropanol
41	4-nitrophényle	H	Et	Et	188 à 190/d/	éthanol
42	2-chloro-5-nitro-phényle	H	Me	Me	197 à 199	éthanol
43	3-chloro-4-nitrophényle	H	Me	Me	218 à 220	DMF
44	2-chloro-3-nitrophényle	H	Me	Me	169 à 170	isopropanol
45	2-hydroxy-3-méthoxyphényle	H	-CH ₂ -	-	206 à 207	DMF

18

La lettre "d" entre parenthèses, utilisée dans le Tableau IV, signifie point de décomposition.

EXEMPLE 46Préparation de la 1-/phényl-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-5H-2,3-benzodiazépine

0,255 g /0,9 mmole/ de 2-acétonyl-4,5-méthylène-
5 dioxybenzophénone est dissous dans 16 ml d'isopropanol, puis
0,225 ml (4,5 mmoles) d'hydrate d'hydrazine à 100% est a-
jouté et le mélange réactionnel est porté à ébullition pen-
dant 10 minutes. On le refroidit ensuite, on y introduit
0,27 ml d'acide acétique glacial et 1,8 ml d'eau et l'on
10 refroidit le système avec de l'eau glacée pendant 2 heures.
Les cristaux formés sont séparés par filtration, lavés à
l'eau à plusieurs reprises et séchés. On recueille 0,131 g
d'un produit brut de couleur crème, fondant à 215-218°C et
que l'on purifie par chromatographie sur colonne (avec un
15 mélange 5:4:1 de benzène-cyclohexane-éthanol).

Rendement : 0,112 g de cristaux incolores.

P.f. = 222 à 224°C.

EXEMPLES 47 à 67

On prépare selon la procédure qui est décrite dans
20 l'exemple 46, d'autres composés de formule générale (I) énu-
mérés dans le Tableau V :

25

30

35

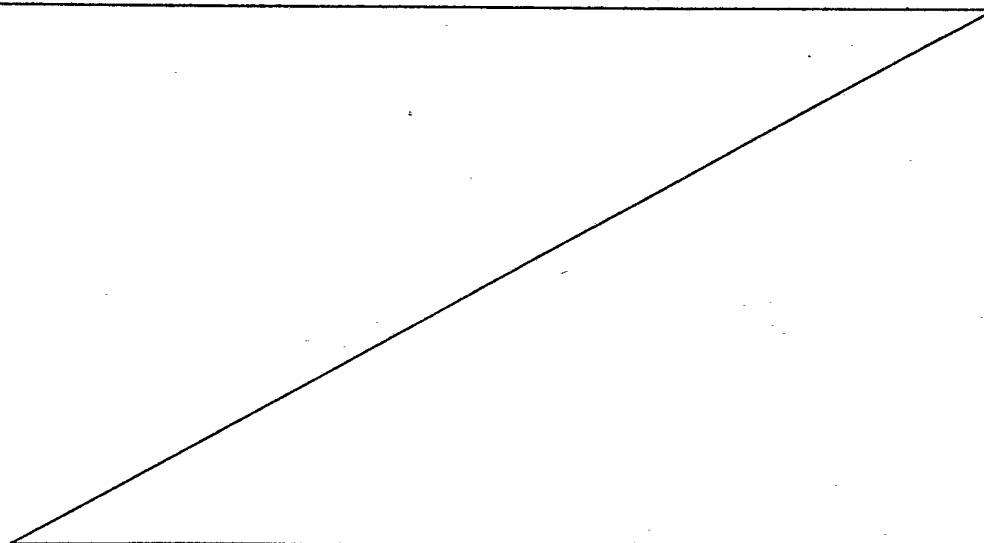


TABLEAU V

N° de l'exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	P.f. /°C/	Solvant utilisé pour la recristallisation
47 /HCl/	3-chlorophényle	H	/n/-Bu	/n/-Bu	135 à 138	CHCl ₃ - EtOAc
48	2,3-dihydroxyphényle	H	Me	Me	205 à 207	d/DMF
49	3,4-diméthylphényle	H	Me	Me	184 à 186	éthanol - benzène
50	3,4-di-n-butoxyphényle	H	Me	Me	98 à 100	éthanol - eau
51	3-éthyl-4-méthoxyphényle	H	Me	Me	144 à 145	isopropanol - hexane
52	3-chlorophényle	H	n-C ₈ H ₁₇	n-C ₈ H ₁₇	140 à 142	CHCl ₃ - EtOAc
53	3-sec.butyl-4-méthoxyphényle	H	Me	Me	130 à 132	isopropanol-hexane
54	2-nitrophényle	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	194 à 196	DMF - eau
55	3-nitrophényle	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	215 à 217	d/DMF - eau
56	phényle	H	Et	Et	58 à 60	benzène - cyclohexane
57	4-t-butylphényle	H	Me	Me	180 à 182	éther diéthylique
58	3-méthoxyphényle	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	161 à 162	méthanol
59	4-/1,1-diéthyl/-phényle	H	Me	Me	114 à 116	isopropanol - eau
60	3-méthyl-4-méthoxyphényle	H	Et	Et	146 à 148	benzène - cyclohexane
61	3-chloro-4-méthoxyphényle	H	Et	Et	161 à 163	isopropanol-hexane
62	3,4-diéthoxyphényle	H	Et	Et	111 à 113	isopropanol
63	3-fluoro-4-méthoxyphényle	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	231 à 232	benzène-cyclohexane
64	2-méthylphényle	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	177 à 179	éthanol
65	4-fluorophényle	H	Me	Me	165 à 167	isopropanol
66	4-bromophényle	H	Me	Me	213 à 215	isopropanol
67	2-nitro-4,5-diméthoxyphényle	H	Me	Me	238 à 240	éthanol abs.

EXEMPLE 68Préparation de compositions pharmaceutiques :

On prépare de la façon habituelle, des comprimés contenant 50 mg de 1-/3-isopropyl-4-méthoxy-
 5 phényl/-4-méthyl-7,8-diméthoxy-5H-2,3-benzodiazépine
 (composé de l'exemple 33). La composition d'un comprimé est la suivante :

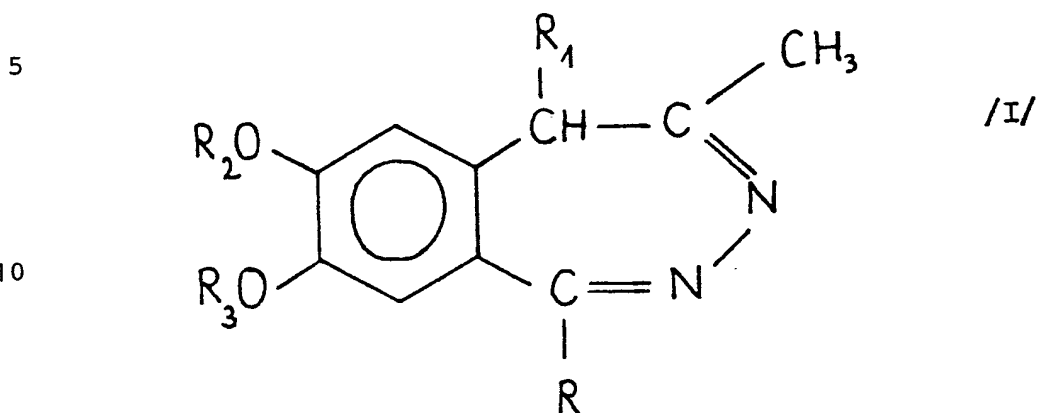
	Composant actif	50,0 mg
	Amylum solani	30,0 mg
10	Lactose	100,0 mg
	Polyvinyl pyrrolidone, 5% (aqueuse)	0,2 mg
	Stéarate de magnésium	1,0 mg
	Stéarine	1,0 mg
15	Talc	2,0 mg

		184,2 mg

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'inven-
 tion ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en
 20 oeuvre qui viennent d'être décrits de façon explicite ;
 elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peu-
 vent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'é-
 carter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

Revendications

1. Procédé de préparation de dérivés de 5H-2,3-benzodiazépine de formule générale (I) et de leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique,



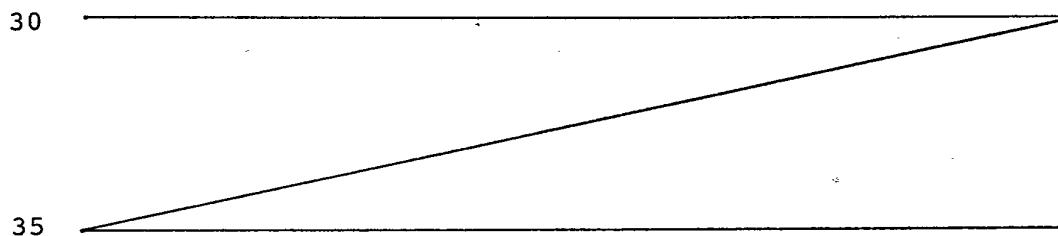
15 dans laquelle :

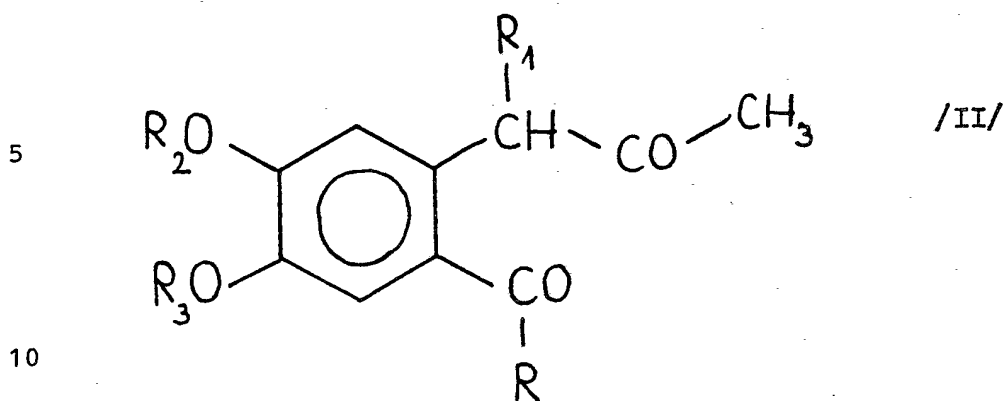
R représente un groupe phényle portant éventuellement un, deux ou trois substituants choisis dans le groupe comprenant un atome d'halogène, un radical hydroxy, alcoyle en C₁ à 5, alcoxy en C₁ à 5, trifluorométhyle ou nitro ; un

20 groupe furyle, naphtyle ou thiényle,

R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C₁ à 4, R₂ et R₃ peuvent être identiques ou différents et représentent un groupe alcoyle en C₁ à 8 ou bien ils peuvent former ensemble un groupe méthylène,

25 à la condition que dans le cas où R est le groupe 3,4-diméthoxyphényle et R₂ et R₃ forment ensemble un groupe méthylène, R₁ ne soit pas un groupe alcoyle en C₁ à 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir une mole d'une 1,5-dicétone représentée par la formule générale (II) ci-après :





dans laquelle :

R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis plus haut, avec 3 à 7 moles d'hydrate d'hydrazine dans un solvant organique à une température comprise entre -20° et +110°C et, si cela est désiré, on convertit la base de formule générale (I) ainsi obtenue en un sel d'addition acide acceptable du point de vue pharmaceutique, ou l'on libère une base libre de formule générale (I) à partir de son sel, ou l'on convertit un sel du composé de formule générale (I) en un autre sel d'addition acide.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise, à titre de solvant, un alcool en C₁à5, du dioxanne, du tétrahydrofuranne, du dichlorométhane, du chloroforme, du diméthylformamide, du diméthylsulfoxyde, de la pyridine ou un mélange de ceux-ci.

3. Procédé suivant la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir les 1,5-dicétones de formule générale (II) avec 4 à 6 moles d'hydrate d'hydrazine.

4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température comprise entre -20°C et +30°C.

5. Dérivés de 5H-2,3-benzodiazépines de formule générale (I) et leurs sels d'addition acides acceptables du

- point de vue pharmaceutique, dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la revendication 1, à la condition que dans le cas où R représente un groupe phényle ou phényle portant un ou deux substituants choisis dans le
- 5 groupe comprenant un atome d'halogène, un radical hydroxy, alcoxy ou C₁ à 4, trifluorométhyle ou nitro ; naphtyle, furyle ou thiényle et R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C₁ à 4, R₂ et R₃ ne soient pas des groupes alcoyles en C₁ à 4.
- 10 6. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre de composant actif, au moins un composé de formule générale (I) ou un sel d'addition acide acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci, dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis plus
- 15 haut, à la condition que dans le cas où R représente un groupe phényle ou un groupe phényle portant un ou deux substituants choisis dans le groupe formé par un atome d'halogène, un radical hydroxy, alcoxy en C₁ à 4, trifluorométhyle ou nitro ; naphtyle, furyle ou thiényle et R₁ repré-
- 20 sente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C₁ à 4, R₁ et R₃ ne soient pas des groupes alcoyles en C₁ à 4, et éventuellement d'autres composés possédant une activité analogue à celle des composés de formule générale (I), avec un support et/ou un additif classique, inerte, non-toxique,
- 25 solide ou liquide.